

DIALOG(R) File 351:Derwent WPI
(c) 2004 Thomson Derwent. All rts. reserv.

010591478

WPI Acc No: 1996-088431/199610

XRAM Acc No: C96-028632

Stabilised super-paramagnetic aggregate particles - coated with phenolic, proteinaceous or siliceous material

Patent Assignee: PILGRIMM H (PILG-I); SILICA GEL GMBH ADSORPTIONS TECH
(SILI-N); SILICA GEL GMBH ABSORPTIONSTECHNIK (SILI-N); SILICA GEL GMBH
(SILI-N)

Inventor: PILGRIMM H

Number of Countries: 019 Number of Patents: 009

Patent Family:

Patent No	Kind	Date	Applicat No	Kind	Date	Week
DE 4427821	A1	19960201	DE 4427821	A	19940727	199610 B
WO 9603653	A1	19960208	WO 95DE1028	A	19950727	199612
EP 772776	A1	19970514	EP 95927635	A	19950727	199724
			WO 95DE1028	A	19950727	
JP 10503281	W	19980324	WO 95DE1028	A	19950727	199822
			JP 96505368	A	19950727	
US 5928958	A	19990727	WO 95DE1028	A	19950727	199936
			US 97776131	A	19970108	
EP 772776	B1	20000322	EP 95927635	A	19950727	200019
			WO 95DE1028	A	19950727	
DE 59508069	G	20000427	DE 508069	A	19950727	200027
			EP 95927635	A	19950727	
			WO 95DE1028	A	19950727	
US 6274121	B1	20010814	WO 95DE1028	A	19950727	200148
			US 97776131	A	19970108	
			US 99300532	A	19990427	
JP 3436760	B2	20030818	WO 95DE1028	A	19950727	200356
			JP 96505368	A	19950727	

Priority Applications (No Type Date): DE 4427821 A 19940727

Cited Patents: EP 156537; EP 176638; EP 184710; EP 321322; EP 332022; WO
9326019; WO 9409368; WO 9411103

Patent Details:

Patent No	Kind	Lan	Pg	Main IPC	Filing Notes
DE 4427821	A1		7	C07F-015/02	Add to patent DE 4309333
WO 9603653	A1 G	28		G01N-033/543	
				Designated States (National): JP US	
				Designated States (Regional): AT BE CH DE DK ES FR GB GR IE IT LU MC NL PT SE	
EP 772776	A1 G			G01N-033/543	Based on patent WO 9603653
				Designated States (Regional): AT BE CH DE FR GB IT LI NL SE	
JP 10503281	W	24		G01N-033/543	Based on patent WO 9603653
US 5928958	A			G01N-033/553	Based on patent WO 9603653
EP 772776	B1 G			G01N-033/543	Based on patent WO 9603653
				Designated States (Regional): AT BE CH DE FR GB IT LI NL SE	
DE 59508069	G			G01N-033/543	Based on patent EP 772776 Based on patent WO 9603653
US 6274121	B1			A61K-049/00	CIP of application WO 95DE1028 CIP of application US 97776131 CIP of patent US 5928958
JP 3436760	B2	7		G01N-033/543	Previous Publ. patent JP 10503281 Based on patent WO 9603653

THIS PAGE BLANK (USPTO)

Abstract (Basic): DE 4427821 A

Super-paramagnetic particles as described in the parent patent comprise aggregates with a particle size of 10-1000 nm comprising several single-domain particles of Fe oxide, Fe-contg. mixed oxides or Fe with a particle size of 3-20 nm. The novelty is that the particles are coated with substances selected from: (1) mono- and polyhydroxy aromatic cpds. selected from benzonoids, coumarins, lignans, terphenyls, flavonoids, tannins, xanthenes, benzophenones, naphthalenes, naphthoquinones, anthraquinones, anthracyclines, fused polycyclic aromatic cpds. and their phosphate, diphosphate, polyphosphate, thiophosphate, phosphonate, thiophosphonate, carboxylate, sulphate, mercapto or silanetriol derivs. and/or (2) S-contg. amino acids, oligopeptides, polypeptides and proteins, and (3) orthosilicic acid and its condensation prods. with di- and polyvalent inorganic ions and/or organic acids and bases. Also claimed are: (A) the prod. of stabilised super-paramagnetic particles by producing aggregate particles as above (see parent patent) and coating them with 20-50 wt.% of a substance selected from mono- and polyhydroxy aromatic cpds., amino-acid-contg. substances and substances of type (3); (B) single-domain particles as above that are coated as above, and (C) a pharmacologically active compsn. comprising a carrier and coated aggregate particles as above, opt. in association with a tissue-specific binding substance, a pharmacologically active substance, a pharmacologically active cell, a pharmacologically active complexing agent or a cell fusion mediator.

USE - The particles can be used for inducing tumour damage, immuno-stimulation, magnetic drug targeting, and as contrast agents, opt. under the action of magnetic fields.

Dwg.0/0

Title Terms: STABILISED; SUPER; PARAMAGNETIC; AGGREGATE; PARTICLE; COATING; PHENOLIC; PROTEINACEOUS; SILICEOUS; MATERIAL

Derwent Class: B04; P41

International Patent Class (Main): A61K-049/00; C07F-015/02; G01N-033/543; G01N-033/553

International Patent Class (Additional): A61K-009/10; A61K-009/16; A61K-009/50; A61K-031/37; A61K-033/26; A61K-047/48; A61K-121/00; A61K-123/00; B03C-001/00; C07C-015/24; C07C-050/12; C07C-050/18; C07D-521/00; C07F-009/09; C07K-014/00; C07K-017/14; C12N-011/00; C12Q-001/68

File Segment: CPI; EngPI

Manual Codes (CPI/A-N): B04-C01; B04-D02; B04-N04; B05-A03A; B12-M11D; B14-H01B

Chemical Fragment Codes (M1):

07 M421 M423 M431 M782 M903 V000 V752 V901

Chemical Fragment Codes (M2):

01 H1 H100 H181 J0 J011 J1 J171 M280 M311 M312 M313 M314 M315 M316 M321 M331 M332 M333 M340 M342 M349 M381 M391 M416 M431 M620 M782 M903 M904 R032 R90099-M

02 D011 D601 F012 F014 F423 F521 G010 G013 G100 H100 H101 H181 H182 H401 H441 H481 H498 H598 J0 J011 J012 J1 J111 J171 J172 J371 L250 M210 M211 M271 M280 M281 M311 M312 M313 M314 M315 M320 M321 M331 M332 M333 M340 M342 M343 M349 M371 M381 M391 M412 M413 M414 M416 M431 M510 M511 M520 M521 M530 M531 M540 M620 M782 M903 M904 R032 R90143-M

03 B114 B713 B720 B831 C101 C108 C800 C802 C804 C805 M411 M431 M782 M903 M904 R032 R16261-M

THIS PAGE BLANK (USPTO)

THIS PAGE BLANK (USPTO)

04 A426 A940 C108 C550 C730 C801 C802 C803 C804 C805 C807 M411 M431
M782 M903 M904 M910 R032 R03239-M
05 A426 A940 C108 C550 C730 C801 C802 C803 C804 C805 C807 M411 M431
M782 M903 M904 M910 R032 R01508-M
06 G017 G100 H4 H403 H443 H8 J0 J011 J1 J131 M280 M320 M414 M431 M510
M520 M531 M540 M782 M903 M904 M910 R032 R01170-M

Chemical Fragment Codes (M6):

08 M903 Q611 R032 R120 R307

Derwent Registry Numbers: 1170-U; 1508-U

Specific Compound Numbers: R90099-M; R90143-M; R16261-M; R03239-M; R01508-M
; R01170-M



①9 BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENTAMT

⑫ **Offenlegungsschrift**
⑩ **DE 44 27 821 A 1**

⑳ Aktenzeichen: P 44 27 821.7
㉑ Anmeldetag: 27. 7. 94
㉒ Offenlegungstag: 1. 2. 96

㉓ Int. Cl.⁶:
C 07 F 15/02
A 61 K 31/37
C 07 C 15/24
C 07 C 50/12
C 07 C 50/18
C 07 F 9/09
A 61 K 33/26
C 07 D 521/00
// G 01 R 33/58

DE 44 27 821 A 1

㉔ Anmelder:

Silica Gel GmbH Adsorptions-Technik, Apparatebau,
14050 Berlin, DE; Pilgrim, Herbert, Dr., 14169 Berlin,
DE

㉕ Vertreter:

H. Felke und Kollegen, 10367 Berlin

㉖ Zusatz zu: P 43 09 333.7

㉗ Erfinder:

Pilgrim, Herbert, Dr., 14169 Berlin, DE

㉘ Superparamagnetische Teilchen und deren Verwendung

㉙ Die Erfindung betrifft superparamagnetische Teilchen, die aus Aggregaten von superparamagnetischen Eindomänenteilchen aus Eisenoxiden, Eisenmischoxiden oder Eisen bestehen und die auf ihrer Oberfläche organische Substanzen chemisch gebunden haben, die gegebenenfalls weitere Bindungsstellen zur Kopplung von gewebespezifischen Bindungssubstanzen, diagnostischen oder pharmakologisch wirksamen Substanzen besitzen. Erfindungsgemäß bestehen die superparamagnetischen Teilchen aus
(a) stabilen, abbaubaren Aggregaten mit einer Teilchengröße im Bereich zwischen 10 und 1000 Nanometer mit definiertem Verhalten im Magnetfeld, wobei die Aggregate
(b) aus mehreren kleinen superparamagnetischen Eindomänenteilchen aus Eisenoxid, Eisenmischoxid oder Eisen mit einer Teilchengröße im Bereich zwischen 3 und 20 nm bestehen, nach Patent (Patentanmeldung P 4309333.7) und sind dadurch gekennzeichnet, daß sie (c) auf ihrer Oberfläche mono- und/oder polyhydroxylgruppenhaltige aromatische Substanzen verschiedener Art chemisch gebunden tragen, die weitere Bindungsstellen aufweisen können. Die neuen Teilchen können zur Tumorschädigung, Immunsteigerung, zum magnetischen drug targeting sowie als Kontrastmittel, gegebenenfalls unter Einwirkung von Magnetfeldern, verwendet werden.

DE 44 27 821 A 1

Die Erfindung betrifft superparamagnetische Teilchen, die aus Aggregaten von superparamagnetischen Eindomänenteilchen aus Eisenoxiden, Eisenmischoxiden oder Eisen bestehen und die auf ihrer Oberfläche organische Substanzen gebunden haben, die gegebenenfalls weitere Bindungsstellen zur Kopplung von gewebespezifischen Bindungssubstanzen, diagnostischen oder pharmakologisch wirksamen Substanzen besitzen, nach Patent (Patentanmeldung P 43 09 333.7).

Im Hauptpatent werden superparamagnetische Teilchen beschrieben, die aus stabilen abbaubaren Aggregaten mit einer Teilchengröße im Bereich zwischen 10 und 1000 Nanometer bestehen mit definiertem Verhalten im Magnetfeld, wobei die Aggregate aus mehreren kleinen superparamagnetischen Eindomänenteilchen aus Eisenoxid-, Eisenmischoxid- oder Eisen mit einer Teilchengröße im Bereich zwischen 3 und 20 Nanometer bestehen, die auf ihrer Oberfläche organische Substanzen der Gruppe der phosphat-, diphosphat-, polyphosphat-, thiophosphat-, phosphonat- oder thiophosphonatgruppenhaltige Polyalkylenglykole, phosphatgruppenhaltige Nucleotide, deren Oligomere oder deren Polymere sowie phosphatgruppenhaltige Kohlehydrate chemisch gebunden tragen, die weitere Bindungsstellen haben können.

Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, den Bereich der Substanzen, die an der Oberfläche der Eindomänenteilchen gebunden sein können, zu erweitern, wobei diese Verbindungsgruppen stabil und leicht herstellbar sein sollen.

Erfindungsgemäß erfolgt die Stabilisierung der Magnetteilchen durch eine Bindung von

- (i) mono- und/oder polyhydroxylgruppenhaltige aromatische Substanzen, ausgewählt unter Benzonoiden, Cumarinen, Lignanen, Terphenylen, Flavonoiden, Tanninen, Xanthonen, Benzophenonen, Naphthalenen, Naphthochinonen, Anthrachinonen, Anthracyclinen, polycyclische kondensierte aromatische Verbindungen und deren phosphat-, diphosphat-, polyphosphat-, thiophosphat-, phosphonat-, thiophosphonat-, carboxylat-, sulfat-, mercapto- oder silantriolgruppenhaltigen Derivaten,
- (ii) aminosäurehaltige Substanzen, ausgewählt unter schwefelhaltigen Aminosäuren, Oligopeptiden, Polypeptiden, Proteinen, Proteiden sowie deren Denaturierungsprodukten, und/oder
- (iii) den silikatgruppenhaltigen Substanzen der Orthokieselsäure und deren Kondensationsprodukten mit zwei und mehrwertigen anorganischen Ionen und/oder organischen Säuren und Basen, ausgewählt unter phosphat-, diphosphat-, polyphosphat-, thiophosphat-, phosphonat-, thiophosphonat-, sulfat-, sulfonat-, carboxylat-, mercapto-, silantriol-, aminosäuregruppenhaltigen organischen Substanzen auf der Oberfläche der superparamagnetischen Teilchen.

Die Stabilisatorssubstanz muß so beschaffen sein, daß sie mit Wasser mischbar ist und den Magnetteilchenabstand so groß hält, daß die kinetische Energie der Magnetteilchen größer als die magnetische Wechselwirkungsenergie ist.

Beispielhafte Stabilisatorssubstanzen für mono- und/oder polyhydroxylgruppenhaltige aromatische Substanzen sind Caffeensäure, Gallussäure, Hexahydroxydiphen-

säure, Ellagsäure, Chebulsäure, und deren Derivate und Kondensationsprodukte mit Kohlenhydraten und Phenolkarbonsäuren, Aesculin, Rutin, Aescin, Troxerutin, Hesperidin, Aloiin, Kaempferol, Quercetin, Gallotannine, Ellagitannine, Ruberythrinsäure, Carminsäure, natürliche und synthetische Farbstoffe wie Anthrachinon- oder Phthalocyaninfarbstoffe, Daunorubicin, Ansamycin sowie deren phosphat-, diphosphat-, polyphosphat-, thiophosphat-, phosphonat-, thiophosphonat-, carboxylat-, sulfat-, mercapto- oder silantriolgruppenhaltigen Derivaten.

Beispielhafte Stabilisatorssubstanzen für aminosäurehaltige Substanzen sind Cystein, Methionin, Protamine, Glutathion, Gluteline, Albumine, Globuline, Gelatine, Casein-Hydrolysate.

Beispielhafte Stabilisatorssubstanzen für silikatgruppenhaltige Substanzen der Orthokieselsäure und deren Kondensationsprodukte mit zwei und mehrwertigen anorganischen Ionen sind aluminium-, eisen-, wismuthaltige Kondensationsprodukte.

Beispielhafte Stabilisatorssubstanzen für silikatgruppenhaltige Substanzen der Orthokieselsäure und deren Kondensationsprodukte mit organischen Säuren und Basen sind Kondensationsprodukte mit Phytinsäure, Gerbsäure, ω -Methoxy-polyethylenglykol-trimethoxysilan (MG des PEG ca. 750), Alginsäure oder Kondensationsprodukte mit Albuminen.

Die Stabilisatorssubstanzen sind nach dem Stand der Technik herstellbar und können käuflich erworben werden.

Erfindungsgemäß können an die Stabilisatormoleküle, die mit ihren hydroxylgruppenhaltigen aromatischen Gruppen, aminosäurehaltige Substanzen und silikatgruppenhaltigen Substanzen der Orthokieselsäure und deren Kondensationsprodukten mit organischen Säuren und Basen, an der superparamagnetischen Teilchenoberfläche gebunden sind, gewebespezifische Bindungssubstanzen, pharmakologisch wirksame Substanzen, pharmakologisch wirksame Zellen, pharmakologisch wirksame Komplexbildner, zellfusionvermittelnde Substanzen, Pyrophosphorsäure, Pyrophosphorsäureester, Polyphosphorsäureester und/oder deren Salze gebunden werden.

Die erfindungsgemäßen, mit hydroxylgruppenhaltigen aromatischen Stabilisatorssubstanzen stabilisierten superparamagnetischen Teilchen adsorbieren relativ fest aminosäurehaltige und aromatische Verbindungen, so daß für einige Anwendungsfälle eine reine adsorptive Bindung von gewebespezifische Bindungssubstanzen, pharmakologisch wirksame Substanzen und pharmakologisch wirksame Zellen ausreichend ist, um sie für ein magnetischen drug targeting einsetzen zu können.

Die erfindungsgemäßen, mit aminosäuregruppenhaltigen Stabilisatorssubstanzen stabilisierten superparamagnetischen Teilchen sind für viele Kopplungsreaktionen verwendbar, bei denen die Reaktivität der Aminosäuregruppen für eine chemische Bindung von gewebespezifische Bindungssubstanzen, pharmakologisch wirksame Substanzen und pharmakologisch wirksame Zellen anwendbar ist.

Die erfindungsgemäßen, mit silikatgruppenhaltigen Substanzen der Orthokieselsäure und deren Kondensationsprodukten mit organischen Säuren und Basen, stabilisierten superparamagnetischen Teilchen sind für adsorptive Bindungen und für viele Kopplungsreaktionen verwendbar, bei denen die Reaktivität der funktionellen Gruppen der organischen Säuren und Basen für eine chemische Bindung von gewebespezifische Bindungs-

substanzen, pharmakologisch wirksame Substanzen und pharmakologisch wirksame Zellen anwendbar ist.

Gewebespezifischen Bindungssubstanzen sind z. B. Antigene, Antikörper, Haptene, Protein A, Protein G, Endotoxinbindende Proteine, Lectine, Selectine.

Pharmakologisch wirksamen Substanzen sind z. B. Antitumorproteine, Enzyme, Antitumorenzyme, Antibiotika, Pflanzenalkaloide, Alkylierungsreagenzien, Antimetaboliten, Hormone und Hormonantagonisten, Interleukine, Interferone, Wachstumsfaktoren, Tumornekrosefaktoren, Endotoxine, Lymphotoxine, Urokinase, Streptokinase, Plasminogen-Streptokinase-Aktivator-Komplex, Gewebe-Plasminogen-Aktivatoren, Desmodus-Plasminogen-Aktivatoren, Makrophagen-Aktivierungskörper, Antisera, Proteaseninhibitoren, radioaktiven Phosphor ^{32}P enthaltene Stabilisatorsubstanzen oder Tenside.

Pharmakologisch wirksame Zellen sind z. B. Organellen, Viren, Mikroben, Algen, Pilzen, insbesondere Erythrozyten, Thrombozyten, Granulozyten, Monozyten, Lymphozyten, Langerhans'sche Inseln.

Pharmakologisch wirksame Komplexbildner sind z. B. Polycarbonsäuren, Aminocarboxylsäuren, Porphyrinen, Katecholamine.

Zellfusionvermittelnde Substanzen sind z. B. Polyethylenglykole, Alkyl-aryl-polyethylenglykole.

Pyrophosphorsäure, Pyrophosphorsäureester und deren Salze sind z. B. mono-(ω -Methoxy-polyethylenglykol)-pyrophosphat (Molekulargewicht ca. 1100), Polyphosphorsäureester und deren Salze sind z. B. Natrium mono-(ω -Methoxy-polyethylenglykol)-triphosphat (Molekulargewicht ca. 600).

Die Toxizität solcher pharmakologisch wirksamen Substanzen kann dabei relativ hoch sein, da die Magnetteilchen sich aufgrund ihrer gewebespezifischen Wechselwirkung bevorzugt an den entsprechenden Bindungsstellen anreichert oder durch magnetisches drug targeting zum Wirkungsort transportiert und angereichert werden. Die Dosis der pharmakologisch wirksamen Substanzen kann gering gehalten werden da sich die Substanz am Wirkungsort konzentriert und der übrige Körper nur gering belastet wird.

Die Kopplung pharmakologisch wirksamer Substanzen an die superparamagnetischen Teilchen hat weiterhin den Vorteil, daß über die Relaxationszeitverkürzung der resonanzfähigen Wasserstoffatome im Körper der Therapiefortschritt mit der Kernspin-Diagnostik beobachtet werden kann.

Die Herstellung der superparamagnetischen Teilchen erfolgt durch eine gezielte Agglomeration von superparamagnetischen Eindomänenteilchen. Dabei werden die superparamagnetischen Eindomänenteilchen in Wasser verrührt und bei einem pH-Wert von 3 bis 7 durch Erhitzen auf 80 bis 120°C, bei Temperaturen über 100°C im Autoklaven, zur Aggregation gebracht.

Nach dem Abkühlen der Dispersion werden die Teilchen so lange gewaschen, bis die elektrische Leitfähigkeit des Filtrates $< 10 \mu\text{S}/\text{cm}$ beträgt. Die so hergestellten superparamagnetischen Teilchen bilden sofort einen schnell sedimentierenden Niederschlag, der sich auch durch starkes Rühren oder durch Ultraschallbehandlung nicht in eine stabile Dispersion überführen läßt.

Erst die chemische Bindung von silantriol- und/oder mercaptogruppenhaltigen Stabilisatorsubstanzen auf der Oberfläche der superparamagnetischen Teilchen sorgt für eine schnelle Dispergierung, bei einigen Stabilisatorsubstanzen sogar schon bei leichtem Rühren mit dem Glasstab.

Je nach Anwendungsgebiet können die magnetischen Dispersionen dialysiert werden, um den überschüssigen Anteil an Stabilisatorsubstanz zu entfernen.

Die stabilisierten superparamagnetischen Teilchendispersionen enthalten noch nicht oder nur schwach aggregierten superparamagnetischen Eindomänenteilchen. Diese bilden eine stabile magnetische Flüssigkeit, die sich leicht von den größeren superparamagnetischen Teilchen durch eine Sedimentation in einem Magnetfeld entsprechender Stärke und Inhomogenität abtrennen lassen. Diese abgetrennten Teilchendispersionen von stabilisierten superparamagnetischen Eindomänenteilchen lassen sich gut als Kontrastmittel für die Kernspin-Diagnostik verwenden.

In einer einfachen Ausführung der magnetischen Separation stellt man ein Becherglas mit der magnetischen Dispersion auf einen Permanentmagneten mit einer magnetischen Flußdichte von 0,1 mT und gießt nach einer Sedimentationszeit von ca. 30 min die überstehende magnetische Flüssigkeit ab. Zurück bleiben die superparamagnetischen Teilchen, die, je nach Teilchengröße, sich wieder spontan in der Dispersion verteilen oder als Bodensatz im Becherglas zurück bleiben. Bis zu Teilchengrößen von ungefähr 500 nm verteilen sich die superparamagnetischen Teilchen wieder spontan oder unter leichtem Rühren im wäßrigen Dispersionsmittel. Größere superparamagnetische Teilchen als ca. 500 nm können leicht durch stärkeres Rühren oder Ultraschallbehandlung dispergiert werden.

Die Sedimentationsstabilität der erfindungsgemäßen superparamagnetischen Teilchen ist wesentlich höher als bei den bisher bekannten Magnetteilchen mit vergleichbaren magnetischen Eigenschaften, was wahrscheinlich auf die starke Strukturierung der die superparamagnetischen Teilchen umgebenden Wassermoleküle und den damit vergrößerten Stokes'schen Teilchendurchmesser zurückzuführen ist.

Die magnetischen Eigenschaften der superparamagnetischen Teilchen bewirken, aufgrund des geringen Anteils an Stabilisatorsubstanz, eine Kontrastverstärkung gegenüber den bisher bekannten negativen Kontrastmitteln für die Kernspin-Diagnostik.

Da der Anteil an superparamagnetischen Eindomänenteilchen wesentlich höher als bei den bisher bekannten Magnetteilchen ist, ist auch die Abscheidungs-geschwindigkeit der superparamagnetischen Teilchen in einem inhomogenen Magnetfeld größer. In einer 10 Gew.-% igen wässrigen Dispersion von superparamagnetischen Teilchen, mit einem Durchmesser von ca. 100 nm und einem Magnetanteil von 95%, beträgt die Abscheidungszeit der Magnetteilchen auf einen Permanentmagneten mit einer magnetischen Flußdichte von 0,1 mT weniger als 1 min.

Die erfindungsgemäßen superparamagnetischen Teilchen haben Eisenoxidgehalte von 90 bis 98 Gew.-%. Gegenüber dem Stand der Technik, daß Magnetteilchen bis zu 50 Gew.-% Eisenoxid enthalten können, bedeutet das eine wesentliche Verbesserung der magnetischen Eigenschaften. Damit können die neuen superparamagnetischen Teilchen, bei gleichen magnetischer Wechselwirkung, entsprechend kleiner als die bisher bekannten Magnetteilchen sein. Die spezifische Oberfläche vergrößert sich, es können mehr pharmakologisch wirksame Substanzen oder gewebespezifische Bindungssubstanzen auf der Oberfläche gekoppelt werden. Mit Verkleinerung der Teilchengröße wird auch die biologische Verträglichkeit besser, die Abbaugeschwindigkeit im Körper erhöht. Auch die freie verfügbare Zeit der Ma-

gnetteilchen beim magnetischen drug targeting, d. h. die Zeit bis die Teilchen vom retikuloendotheliale System gebunden sind, erhöht sich mit Verringerung der Teilchengröße.

Die Bioverfügbarkeit der superparamagnetischen Teilchen im Körper beträgt, je nach Teilchengröße und Zusammensetzung der Stabilisatorsubstanzen nur wenige Minuten bis einige Stunden, d. h. das retikuloendotheliale System bindet die superparamagnetischen Teilchen relativ schnell.

An Beispielen sollen die Herstellung der erfindungsgemäßen superparamagnetischen Teilchen erläutert werden.

Beispiel 1

Eisen(III)-chlorid (270 g) und Eisen(II)-chlorid (119 g) werden in 1 l dest. Wasser gelöst. Durch Zugabe von Ammoniakwasser wird unter Rühren der pH-Wert der Lösung auf 9,0 eingestellt. Nach erfolgter Fällung wird die Dispersion mit Salzsäure auf den pH 6,0 eingestellt und auf 100°C erwärmt. Nach dem Abkühlen wird der Niederschlag mit dest. Wasser gewaschen, bis die elektrische Leitfähigkeit < 10 µS/cm beträgt.

Die gebildeten superparamagnetischen Teilchen bestehen aus Fe₃O₄ und können stabilisiert werden.

Beispiel 2

Eisen(III)-chlorid (270 g) und Eisen(II)-sulfat (153 g) werden in 1 l dest. Wasser gelöst. Durch Zugabe von Ammoniakwasser wird unter Rühren der pH-Wert der Lösung auf 9,0 eingestellt. Nach erfolgter Fällung wird die Dispersion unter Rühren mit Salzsäure auf pH 5,5 eingestellt und mit 20 ml einer 25%-igen Wasserstoffperoxidlösung versetzt und 30 min auf 80°C erwärmt. Nach dem Abkühlen der Dispersion wird der Niederschlag gewaschen, bis die elektrische Leitfähigkeit < 10 µS/cm beträgt. Die entstandenen superparamagnetischen Teilchen sind aus γ-Fe₂O₃ und können stabilisiert werden.

Beispiel 3

Eisen (III)-chlorid (270 g) und Eisen(II)-sulfat (153 g) werden in 1 l dest. Wasser gelöst. Durch Zugabe von Natronlauge wird unter Rühren ein pH-Wert von 9,5 eingestellt. Nach erfolgter Fällung wird die Dispersion unter Rühren mit Salzsäure auf den pH-Wert von 5,0 eingestellt und auf 100°C erwärmt. Nach dem Abkühlen der Dispersion wird der Niederschlag gewaschen, bis das Filtrat eine elektrische Leitfähigkeit von < 10 µS/cm besitzt. Das entstehende Fe₃O₄ kann stabilisiert werden. Die Stabilisierung der superparamagnetischen Teilchen erfolgt durch Mischen einer wäßrigen oder niedrigsiedende polare Lösungsmittel enthaltenen Stabilisatorlösung mit den Magnetteilchen bei Raumtemperatur. Die Stabilisatorlösung kann dabei, je nach den gewünschten Eigenschaften, aus reinen Stabilisatorsubstanzen oder aus Mischungen von Stabilisatorsubstanzen bestehen. Zur Beschleunigung der Dispergierung und Stabilisierung kann die Dispersion gerührt oder mit Ultraschall behandelt werden. Kommen niedrigsiedende organische Lösungsmittel zur Anwendung, werden diese zur Entfernung nach der Stabilisierung durch Vakuumverdampfung oder Dialyse entfernt.

An einigen Beispielen soll die Stabilisierung der superparamagnetischen Teilchen erläutert werden.

Beispiel 4

Die gesamte Menge des Magnetit-Niederschlages von Beispiel 1 wird in eine Lösung von 30 g Gallussäure in 400 ml dest. Wassern verrührt und 10 min mit Ultraschall von 100 W Leistung dispergiert. Die entstehende Dispersion wird 30 min auf einen Permanentmagneten mit einer magnetischen Flußdichte von 0,1 mT sedimentiert und der Überstand von magnetischer Flüssigkeit abgesaugt. Das Sediment auf dem Magnetfeld enthält die superparamagnetischen Teilchen. Durch mehrmaliges Waschen mit dest. Wasser und erneuerter Sedimentation im Magnetfeld können die superparamagnetischen Teilchen rein und in enger Teilchengrößenverteilung erhalten werden. Die superparamagnetischen Teilchen haben einen mittleren Teilchendurchmesser von 120 nm.

Diese superparamagnetischen Teilchen sind sehr gut für die magnetische Anreicherung in Tumoren geeignet. Hier können sie durch magnetomechanische Immunstimulierung, oder zusätzlich durch Hyperthermie, d. h. durch Einstrahlung elektromagnetischer Strahlung und Erwärmung des Tumors, den Tumor zerstören. Die superparamagnetischen Teilchen sind auch als orales oder i.v. Kontrastmittel für die Kernspin-Diagnostik anwendbar.

Beispiel 5

Die gesamte Menge des γ-Fe₂O₃-Niederschlages von Beispiel 2 wird in eine Lösung von 20 g Rutinosid in 300 ml Methanol gegeben und 5 min mit Ultraschall von 100 W Leistung dispergiert. Anschließend wird zur Dispersion 500 ml dest. Wasser gegeben und das Methanol abdestilliert. Die wäßrige Dispersion wird nochmals 20 min mit Ultraschall von 100 W Leistung dispergiert. Die Abtrennung der nicht oder nur schwach agglomerierten superparamagnetischen Eindomänenteilchen, die eine stabile magnetische Flüssigkeit bilden, erfolgt durch eine magnetische Sedimentation wie im Beispiel 4 beschrieben.

Die entstehenden superparamagnetischen Teilchen haben einen mittleren Teilchendurchmesser von 160 nm und sind für die Kopplung von aminosäurehaltigen gewebespezifischen Bindungssubstanzen, pharmakologisch wirksamen Substanzen und pharmakologisch wirksamen Zellen geeignet.

Beispiel 6

20 ml der Dispersion von Beispiel 5, mit einer magnetischen Sättigungsinduktion von 10 mT, werden mit einer Lösung von 10 mg Doxorubicin in 10 ml physiologische Kochsalzlösung gemischt. Diese superparamagnetischen Teilchen sind sehr gut für die magnetische Anreicherung in Tumoren geeignet. Hier können sie durch die Wirkung des Zytostatikum zur Tumorschädigung führen.

Beispiel 7

Die gesamte Menge des Magnetit-Niederschlages von Beispiel 3 wird in eine Lösung von 30 g Tanninsäure in 500 ml Wasser gegeben und 20 min mit einem Ultraschall dispergator (100 W Leistung), unter Erwärmen auf 70°C, dispergiert. Die entstehende Dispersion wird mit einem 50 kD-Filter gegen dest. Wasser dialysiert, um überschüssige Stabilisatorsubstanzen zu entfernen. Die

Abtrennung der nicht oder nur schwach agglomerierten superparamagnetischen Eindomänenteilchen, die eine stabile magnetische Flüssigkeit bilden, erfolgt durch eine magnetische Sedimentation wie im Beispiel 3 beschrieben.

Die entstehenden superparamagnetischen Teilchen haben einen mittleren Teilchendurchmesser von 210 nm und sind für die Kopplung von aminosäurehaltigen gewebespezifischen Bindungssubstanzen, pharmakologisch wirksamen Substanzen und pharmakologisch wirksamen Zellen geeignet.

An die mit aromatischer Tanninsäure stabilisierten superparamagnetischen Teilchen lassen sich auch diamagnetische aromatische pharmakologisch wirksame Substanzen adsorptiv binden, wobei letztere Substanzen beim magnetischen drug targeting, unter der Einwirkung eines inhomogenen Magnetfeldes, wieder von der Oberfläche der superparamagnetischen Teilchen desorbiert werden. Erfolgt eine adsorptive Bindung von z. B. zytostatisch wirksamen Anthrachinonen, wie z. B. Mitoxantron, an Teilchen nach Beispiel 7, so kann dieses Produkt für ein magnetisches drug targeting von Zytostatika in der Tumorthherapie eingesetzt werden.

Beispiel 8

20 ml der Dispersion von Beispiel 7, mit einer magnetischen Sättigungsinduktion von 10 mT, werden mit einer Lösung von 10 mg Mitoxantron in 10 ml einer acetatgepufferten physiologische Kochsalzlösung gemischt.

Diese superparamagnetischen Teilchen sind sehr gut für die magnetische Anreicherung in Tumoren geeignet. Hier können sie durch die magnetische Anreicherung im Tumor und die verstärkte Desorption des Zytostatikums unter der Wirkung des inhomogenen Magnetfeldes zur Tumorschädigung führen.

Beispiel 9

Die gesamte Menge des Magnetit-Niederschlages von Beispiel 1 wird in eine Lösung von 25 g einer basisch aufgeschlossenen 80° Bloom Gelatine von in 500 ml dest. Wasser gut verrührt und 20 min mit einem Ultraschalldispersator (100 W Leistung) dispergiert. Die entstehende Dispersion wird mit einem 50 kD-Filter gegen dest. Wasser dialysiert, um überschüssige Stabilisatorsubstanzen zu entfernen. Die Abtrennung der nicht oder nur schwach agglomerierten superparamagnetischen Eindomänenteilchen, die eine stabile magnetische Flüssigkeit bilden, erfolgt durch eine magnetische Sedimentation wie im Beispiel 3 beschrieben.

Die superparamagnetischen Teilchen haben einen mittleren Teilchendurchmesser von 120 nm.

Die nach Beispiel 9 hergestellten superparamagnetischen Teilchen sind für viele Kopplungsreaktionen verwendbar, bei denen die Reaktivität der aminosäuregruppenhaltigen Stabilisatorsubstanzen Anwendung finden kann. Diese Kopplungsreaktionen sind Stand der Technik.

Beispiel 10

Die gesamte Menge des Magnetit-Niederschlages von Beispiel 1 wird in eine Lösung von 40 ml einer 30%-igen Natriumsilikatlösung in 500 ml dest. Wasser gegeben, 5 min gerührt und 10 min mit einem Ultraschalldispersator (100 W Leistung) dispergiert. Die ent-

stehende Dispersion wird mit einer 10 gew.-%igen Gallussäure-Lösung auf einen pH-Wert von 7,0 titriert, 10 min mit einem Ultraschalldispersator (100 W Leistung) dispergiert und 30 min auf einen Permanentmagneten mit einer magnetischen Flußdichte von 0,1 T sedimentiert und der Überstand von magnetischer Flüssigkeit abgesaugt. Das Sediment auf dem Magnetfeld enthält die superparamagnetischen Teilchen. Durch mehrmaliges Waschen mit dest. Wasser und erneuter Sedimentation im Magnetfeld können die superparamagnetischen Teilchen rein und in enger Teilchengrößenverteilung erhalten werden. Die superparamagnetischen Teilchen haben einen mittleren Teilchendurchmesser von 120 nm und sind für die Kopplung von aminosäurehaltigen gewebespezifischen Bindungssubstanzen, pharmakologisch wirksamen Substanzen und pharmakologisch wirksamen Zellen geeignet.

Die im Magnetfeld abgetrennte magnetische Flüssigkeit aus superparamagnetischen Eindomänenteilchen kann als Kontrastmittel für die Kernspin-Diagnostik zur Darstellung der Blutgefäße verwendet werden.

Beispiel 11

Die gesamte Menge des Magnetit-Niederschlages von Beispiel 2 wird in eine Lösung von 40 ml einer 40%-igen Phytinsäurelösung in 500 ml dest. Wasser gegeben, 5 min gerührt und 10 min mit einem Ultraschalldispersator (100 W Leistung) dispergiert. Die entstehende Dispersion wird mit einer 30%-igen Natriumsilikatlösung auf einen pH-Wert von 7,0 titriert, 10 min mit einem Ultraschalldispersator (100 W Leistung) dispergiert und 30 min auf einen Permanentmagneten mit einer magnetischen Flußdichte von 0,1 T sedimentiert und der Überstand von magnetischer Flüssigkeit abgesaugt. Das Sediment auf dem Magnetfeld enthält die superparamagnetischen Teilchen. Durch mehrmaliges Waschen mit dest. Wasser und erneuter Sedimentation im Magnetfeld können die superparamagnetischen Teilchen rein und in enger Teilchengrößenverteilung erhalten werden. Die superparamagnetischen Teilchen haben einen mittleren Teilchendurchmesser von 160 nm und sind für die Kopplung von aminosäurehaltigen gewebespezifischen Bindungssubstanzen, pharmakologisch wirksamen Substanzen und pharmakologisch wirksamen Zellen geeignet.

Das Hauptanwendungsgebiet der erfindungsgemäßen superparamagnetischen Teilchen liegt auf dem Gebiet des magnetischen drug targeting. Aufgrund der sehr hohen Anteile an Magnetmaterial (90 bis 98 Gew.-%) lassen sich schon kleine Magnetteilchen sehr gut und sehr schnell in bestimmte Regionen des Körpers mit Hilfe von elektromagnetischen oder Permanentmagnet-Feldern konzentrieren. Bei Kopplung von pharmakologisch wirksamen Substanzen an die superparamagnetischen Teilchen, kann deren Konzentration am Wirkungsort drastisch erhöht werden. Dieser Umstand hat für die Krebstherapie besondere Bedeutung, da die zur Chemotherapie von Tumoren eingesetzten Substanzen sehr starke Nebenwirkungen auf den gesamten Organismus ausüben und bei einer Anreicherung am Wirkungsort der übrige Körper weniger stark mit Zytostatika belastet wird.

Die superparamagnetischen Teilchen können durch Kopplung an Viren, Zellen und deren Oberflächenmolekülen zur Immunaktivierung im Körper eingesetzt werden, wobei die Einwirkung von Magnetfeldern die Immunaktivierung unterstützt.

Die superparamagnetischen Teilchen können auch als Kontrastmittel für Kernspin-Diagnostik eingesetzt werden.

Die Konzentration der einzusetzenden superparamagnetischen Teilchen ist beim magnetischen drug targeting abhängig von der Teilchengröße, von der Zusammensetzung der Stabilisatorsubstanzen, von der magnetischen Feldstärke am Wirkungsort und wie groß die Entfernung von der Injektionsstelle zum Wirkungsort ist.

Um eine Nekrose eines Tumores bei Nacktmäusen zu erreichen, ist eine Menge an Injektionsflüssigkeit von ca. 0,01 bis 0,2 Vol-% des Blutvolumens notwendig, wobei die magnetischen Sättigungsinduktion bei ca. 5 mT liegt.

Die Mengen an superparamagnetischen Teilchen liegen bei der Anwendung als Kontrastmittel für die MRI bei ca. 0,001 Vol-% des Blutvolumens, wenn die magnetische Sättigungsinduktion bei ca. 5 mT liegt.

Die erfindungsgemäßen superparamagnetischen Teilchen können als orale und parenterale Kontrastmittel für die Kernspin-Diagnostik eingesetzt werden.

Die reaktiven superparamagnetischen Teilchen können auch zur in vitro Diagnostik eingesetzt werden, wenn auf der Oberfläche der Teilchen die entsprechenden diagnostischen Substanzen gebunden werden. Aufgrund der starken magnetischen Wechselwirkung der superparamagnetischen Teilchen mit Magnetfeldern, lassen sich noch sehr kleine superparamagnetische Teilchen nach erfolgter diagnostischer Reaktion leicht aus dem Reaktionsgemisch wieder abtrennen.

Patentansprüche

1. Superparamagnetische Teilchen, bestehend aus
 - (a) stabilen, abbaubaren Aggregaten mit einer Teilchengröße im Bereich zwischen 10 und 1000 Nanometer mit definiertem Verhalten im Magnetfeld, wobei die Aggregate
 - (b) aus mehreren kleinen superparamagnetischen Eindomänenteilchen aus Eisenoxid-, Eisenmischoxid- oder Eisen mit einer Teilchengröße im Bereich zwischen 3 und 20 Nanometer bestehen, nach Patent (Patentanmeldung P 43 09 333.7),
 dadurch gekennzeichnet, daß sie
 - (c) auf ihrer Oberfläche Substanzen der Gruppe der
 - (i) mono- und/oder polyhydroxylgruppenhaltigen aromatischen Substanzen, ausgewählt unter Benzenoiden, Cumarinen, Lignan, Terphenylen, Flavonoiden, Tanninen, Xanthonen, Benzophenonen, Naphthalenen, Naphthochinonen, Anthrachinonen, Anthracyclinen, polycyclische kondensierte aromatische Verbindungen und deren phosphat-, diphosphat-, polyphosphat-, thiophosphat-, phosphonat-, thiophosphonat-, carboxylat-, sulfat-, mercapto- oder silantriolgruppenhaltigen Derivaten, und/oder
 - (ii) aminosäurehaltigen Substanzen, ausgewählt unter schwefelhaltigen Aminosäuren, Oligopeptiden, Polypeptiden, Proteinen, Proteiden sowie deren Denaturierungsprodukten, gebunden tragen, die weitere Bindungsstellen aufweisen können und/oder
 - (iii) den silikatgruppenhaltigen Substanzen der Orthokieselsäure und deren Kondensations-

produkten mit zwei und mehrwertigen anorganischen Ionen und/oder organischen Säuren und Basen gebunden tragen.

2. Superparamagnetische Teilchen nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Teilchengröße der superparamagnetischen Eindomänenteilchen (b) im Bereich von 3 bis 20 nm liegt und die Teilchengröße der superparamagnetischen Teilchen (a) im Bereich von 10 bis 1000 nm.
3. Superparamagnetische Teilchen nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß die superparamagnetischen Eindomänenteilchen (b) aus $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$, Fe_3O_4 , aus den Eisenmischoxiden der allgemeinen Formel $\text{MO} \cdot \text{Fe}_2\text{O}_3$, worin M die zweiwertigen Metallionen Fe, Mg, Be, Mn, Zn, Co, Ba, Sr, Cu oder Gemische davon bedeuten, aus den Mischoxiden der allgemeinen Formel $m\text{Fe}_2\text{O}_3 \cdot n\text{Me}_2\text{O}_3$, worin Me die dreiwertigen Metallionen Al, Cr, seltene Erdmetalle oder Gemische davon bedeuten, oder Eisen bestehen.
4. Superparamagnetische Teilchen nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß die Substanzen c) ausgewählt sind unter mono- und/oder polyhydroxylgruppenhaltigen aromatischen Benzenoiden, Cumarinen, Lignan, Terphenylen, Flavonoiden, Tanninen, Xanthonen, Benzophenonen, Naphthalenen, Naphthochinonen, Anthrachinonen, Anthracyclinen, polycyclische kondensierte aromatische Verbindungen und deren phosphat-, diphosphat-, polyphosphat-, thiophosphat-, phosphonat-, thiophosphonat-, carboxylat-, sulfat-, mercapto- oder silantriolgruppenhaltigen Derivaten.
5. Superparamagnetische Teilchen nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß die Substanzen c) ausgewählt sind unter den schwefelhaltigen Aminosäuren Cystein und Methionin, und den aminosäurehaltigen Oligopeptiden, Polypeptiden, Proteinen, Proteiden, sowie deren Denaturierungsprodukten.
6. Superparamagnetische Teilchen nach einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß die Substanzen c) ausgewählt sind unter den silikatgruppenhaltigen Substanzen der Orthokieselsäure und deren Kondensationsprodukten mit zwei und mehrwertigen anorganischen Ionen und/oder organischen Säuren und Basen.
7. Superparamagnetische Teilchen nach einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß an die superparamagnetischen Teilchen
 - (i) eine gewebespezifische Bindungssubstanz aus der Gruppe der Antigene, Antikörper, Ribonucleinsäuren, Desoxyribonucleinsäuren, Ribonucleinsäuresequenzen, Desoxyribonucleinsäuresequenzen, Haptene, Protein A, Protein G, Endotoxinbindende Proteine, Lectine, Selectine;
 - (ii) eine pharmakologisch wirksame Substanz aus der Gruppe der Antitumorproteine, Enzyme, Antitumorenzyme, Antibiotika, Pflanzennalkaloide, Alkylierungsreagenzien, Antimetaboliten, Hormone und Hormonantagonisten, Interleukine, Interferone, Wachstumsfaktoren, Tumdrnekrorefaktoren, Endotoxine, Lymphotoxine, Urokinase, Streptokinase, Plasminogen-Streptokinase-Aktivator-Komplex, Gewebe-Plasminogen-Aktivatoren, Desmodus-Plasminogen-Aktivatoren, Makrophagen-Ak-

tivierungskörper, Antisera, Proteaseninhibitoren, radioaktiven Phosphor 32P enthaltene Stabilisatorsubstanzen, Tenside, kardiovaskuläre Pharmazeutika, Chemotherapeutika, gastrointestinale Pharmazeutika, Neuropharmazeutika, 5

(iii) pharmakologisch wirksame Zellen aus der Gruppe der Organellen, Viren, Mikroben, Algen, Pilzen, insbesondere Erythrozyten, Thrombozyten, Granulozyten, Monozyten, 10 Lymphozyten, Langerhans'sche Inseln;

(iv) pharmakologisch wirksamer Komplexbildner aus der Gruppe der Polycarbonsäuren, Aminocarboxylsäuren, Porphyrinen, Katecholamine; 15

(v) zellfusionvermittelnde Substanzen aus der Gruppe der Polyethylenglykole, Alkyl-aryl-polyethylenglykole;

(vi) Pyrophosphorsäure, Pyrophosphorsäureester, Polyphosphorsäureester und deren Salze 20 gebunden sind.

8. Verfahren zur Herstellung von stabilisierten superparamagnetischen Teilchen unter Herstellung von superparamagnetischen Eindomänenteilchen aus Eisenoxid-, Eisenmischoxid- oder Eisen mit einer Teilchengröße im Bereich zwischen 3 und 20 Nanometer durch Fällung aus wäßrigen Eisensalzlösungen mit Alkalilauge oder Ammoniakwasser, die Dispersion aus superparamagnetischen Eindomänenteilchen mit Salzsäure auf einen pH-Wert 30 zwischen 3 und 7 eingestellt und unter erhöhter Temperatur und gegebenenfalls erhöhtem Druck zur Aggregation gebracht wird zu stabilen, abbaubaren superparamagnetischen Aggregaten mit einem Teilchengröße im Bereich zwischen 10 und 1000 35 Nanometer mit definiertem Verhalten im Magnetfeld, und diese gereinigt werden, dadurch gekennzeichnet, daß die superparamagnetischen Aggregate mit 20 bis 50 Gew.-% organischer Substanz behandelt werden, so daß sie auf ihrer Oberfläche 40 mono- und/oder polyhydroxylgruppenhaltige aromatische Substanzen, aminosäurehaltige Substanzen sowie silikatgruppenhaltige Substanzen der Orthokieselsäure und deren Kondensationsprodukte mit zwei und mehrwertigen anorganischen 45 Ionen und/oder organischen Säuren und Basen gebunden tragen, die weitere Bindungsstellen haben können und in an sich bekannter Weise gereinigt und gegebenenfalls noch mit pharmakologisch oder diagnostisch wirksamen Substanzen in an sich 50 bekannter Weise gekoppelt werden.

9. Superparamagnetische Eindomänenteilchen aus Eisenoxid-, Eisenmischoxid- oder Eisen mit einer Teilchengröße im Bereich zwischen 3 und 20 Nanometer, die an ihrer Oberfläche organische Substanzen 55 der Gruppe der

- (i) mono- und polyhydroxylgruppenhaltige aromatische Substanzen, ausgewählt unter Benzenoiden, Cumarinen, Lignanen, Terphenylen, Flavonoiden, Tanninen, Xanthonen, Benzophenonen, Naphthalenen, Naphthochinonen, Anthrachinonen, Anthracyclinen, polycyclische kondensierte aromatische Verbindungen und deren phosphat-, diphosphat-, polyphosphat-, thiophosphat-, phosphonat-, thio- 60 phosphonat-, carboxylat-, sulfat-, mercapto- oder silantriolgruppenhaltigen Derivaten,
- (ii) silikatgruppenhaltige Substanzen der Ort-

hokieselsäure und deren Kondensationsprodukte mit zwei und mehrwertigen anorganischen Ionen und/oder organischen Säuren und Basen gebunden tragen.

10. Pharmakologisch wirksame Zubereitung, bestehend aus einem pharmakologisch annehmbaren Träger und superparamagnetischen Teilchen nach Anspruch 1 mit einer Teilchengröße im Bereich zwischen 10 und 1000 nm, gegebenenfalls in Verbindung mit einer gewebespezifischen Bindungssubstanz, einer pharmakologisch wirksamen Substanz, einer pharmakologisch wirksamen Zelle, einem pharmakologisch wirksamen Komplexbildner oder einer zellfusionvermittelnden Substanz.

11. Verwendung einer pharmakologisch wirksamen Zubereitung nach Anspruch 10 zur Tumorschädigung, Immunsteigerung, zum magnetischen drug targeting sowie als Kontrastmittel, gegebenenfalls unter Einwirkung von Magnetfeldern.

- Leerseite -

THIS PAGE BLANK (ISPTO)